

**(54) NOVEL UREA COMPOUND AND HERBICIDE**

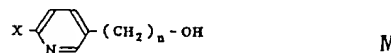
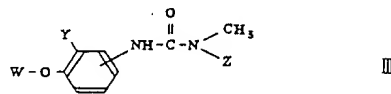
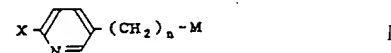
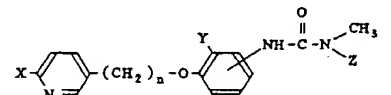
(11) 62-252771 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 61-93440 (22) 24.4.1986  
 (71) NIPPON TOKUSHU NOYAKU SEIZO K.K. (72) TOSHIO GOSHIMA(5)  
 (51) Int. Cl<sup>1</sup>. C07D213/61, A01N47/30

**NEW MATERIAL:** A urea compound of formula I (X is halogen or haloalkyl; Y is H or halogen; Z is H, lower alkyl or lower alkoxy; n is 2, 3 or 4).

**EXAMPLE:** N,N-dimethyl-N'-{3-[2-(2-chloro-5-pyridyl)ethoxy]phenyl}urea.

**USE:** Useful as a herbicide exhibiting extremely high herbicidal effect and having high compatibility with valuable crops such as soybean, cotton, rice, corn, etc. It is applied to an industrial site such as plant site, railway bed, afforested field, orchard, etc.

**PREPARATION:** The compound of formula I can be produced by reacting the compound of formula II (M is halogen or OSO<sub>2</sub>R; R is lower alkyl or aryl) with the compound of formula III (M is H or alkali metal atom). The starting compound of formula III is also novel and is synthesized by the reaction of the compound of formula IV e.g. with a halogenation agent.

**(54) 8-ALKOXYQUINOLONECARBOXYLIC ACID HAVING EXCELLENT SELECTIVE TOXICITY, ITS SALT AND PRODUCTION THEREOF**

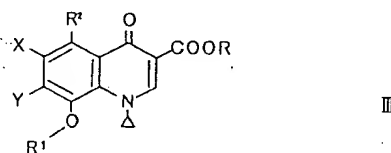
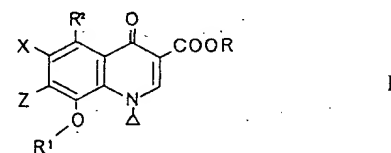
(11) 62-252772 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 61-220149 (22) 18.9.1986 (33) JP (31) 86p.10880 (32) 21.1.1986  
 (71) KYORIN PHARMACEUT CO LTD (72) KUNIYASU MASUZAWA(3)  
 (51) Int. Cl<sup>1</sup>. C07D215/56, C07D401/04//A61K31/47, A61K31/495(C07D401/04, C07D215:00, C07D207:00)(C07D401/04, C07D241:00, C07D215:00)

**NEW MATERIAL:** A compound of formula I [R is H or alkyl; R<sup>1</sup> is alkyl; R<sup>2</sup> is H, halogen, NH<sub>2</sub> or NO<sub>2</sub>; X is halogen; Z is halogen, group of formula II (n is 1 or 2; R<sup>3</sup> is H, alkyl, acyl, alkoxy, carbonyl, etc.; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are H, alkyl, phenyl, etc.), azetidino, pyrrolidino, 3-hydroxypyrrolidino, morpholino, etc.], its salt and their hydrate.

**EXAMPLE:** 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid.

**USE:** An antibacterial agent having high activity against Gram-positive bacteria as well as aerobic Gram-negative bacteria and exhibiting strong activity also to anaerobic bacteria and mycoplasma, etc.

**PREPARATION:** A compound of formula I wherein Z is Z<sup>1</sup> can be produced by condensing the compound of formula III with an amine of formula Z<sup>1</sup>H (Z<sup>1</sup> is Z excluding halogen).

**(54) PHTHALAZINE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF**

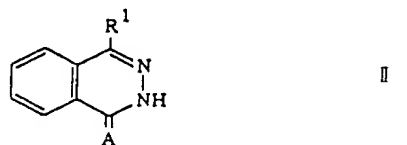
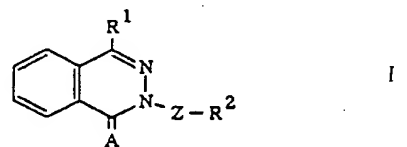
(11) 62-252774 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP  
 (21) Appl. No. 62-66871 (22) 19.3.1987  
 (71) FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD (72) SHINJI HASHIMOTO(6)  
 (51) Int. Cl<sup>1</sup>. C07D237/30, C07D237/32//A61K31/50

**NEW MATERIAL:** A phthalazine derivative of formula I [R<sup>1</sup> is ar(lower)alkyl which may have one or more proper substituent groups; R<sup>2</sup> is carboxy or protected carboxy; A is O or S; Z is lower alkylene] or its salt.

**EXAMPLE:** 2-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)-1,2-dihydro-1-oxophthalazin-2-yl]-acetic acid ethyl ester.

**USE:** Useful as a drug for remedy of complications of diabetes such as dysraphism in corneal damage, cataract, neuropathy, retinopathy, renal disorder, etc. It exhibits aldose reductase inhibiting activity. Administered preferably by intravenous injection, intramuscular injection or oral administration.

**PREPARATION:** The compound of formula I can be produced by reacting the compound of formula II or its salt with the compound of formula III or its reactive derivative at the hydroxyl group.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-252772

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 215/56  
401/04

識別記号

2 0 7  
2 4 1

庁内整理番号

8413-4C  
7431-4C  
7431-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)11月4日

※審査請求 未請求 発明の数 6 (全22頁)

⑮ 発明の名称 選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

⑯ 特 願 昭61-220149

⑰ 出 願 昭61(1986)9月18日

優先権主張 ⑱ 昭61(1986)1月21日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭61-10880

① 発 明 者 増 澤 國 泰 古河市西町5-71  
② 発 明 者 鈴 江 清 吾 久喜市青葉4丁目13番地の4  
③ 発 明 者 平 井 敬 二 久喜市青葉1丁目1-2-512  
④ 発 明 者 石 崎 孝 義 埼玉県北葛飾郡葛宮町桜田4-9-6  
⑤ 出 願 人 杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地  
⑥ 代 理 人 弁理士 笑 浦 清

最終頁に続く

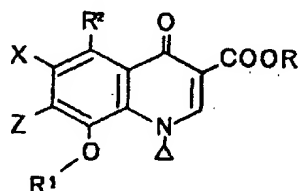
明 細 書

# 1. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

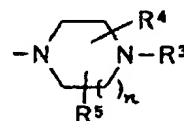
## 2. 特許請求の範囲

### (1) 一般式 [I]



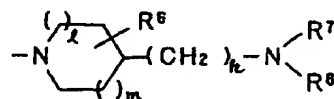
[I]

[式中、Rは水素原子または低級アルキル基を、R'は低級アルキル基を、R''は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子を、Zはハロゲン原子または



(ここでnは1または2であり、R''は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R'及びR''は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、



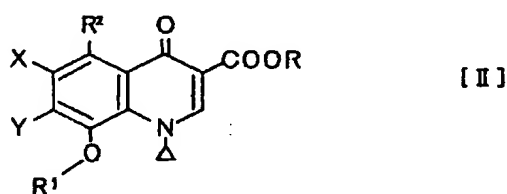
(ここでkは0, 1または2、lは0, 1または2、mは0または1であり、R''は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、R'は水素原子、低級アルキル基あ

るいは置換低級アルキル基を、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

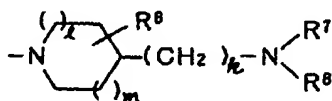
または、アゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒドロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体及びその塩並びにそれらの水和物。

(2) 特許請求の範囲第1項記載の化合物の、少なくとも1種以上を有効成分とする抗菌剤。

(3) 一般式[II]



(式中、Rは水素または低級アルキル基を、 $R^1$ は低級アルキル基を、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、X及びYは



(ここでkは0, 1または2、 $l$ は0, 1または2、mは0または1であり、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、 $R^7$ は水素原子、低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を、 $R^8$ は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

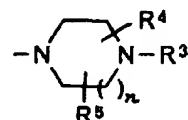
またはアゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒドロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

で表わされるアミン類とを縮合させることを特徴とする一般式[IV]

同一または異なるハロゲン原子を示す。)で表わされる化合物と、  
一般式[III]

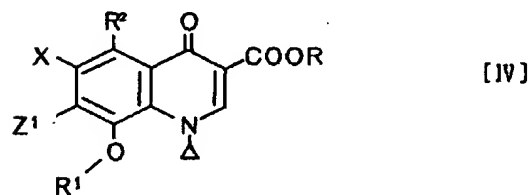


[式中、 $Z^1$ は



(ここでnは1または2であり、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 $R^2$ 及び $R^3$ は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

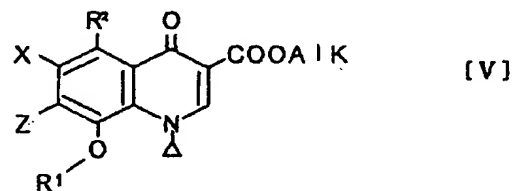
あるいは、



(式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Xおよび $Z^1$ は前記と同じ。)

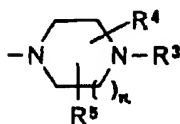
で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(4) 一般式[V]



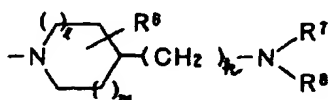
[式中、A | Kは低級アルキル基を、 $R^1$ は低級アルキル基を、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子

を、Zはハロゲン原子または

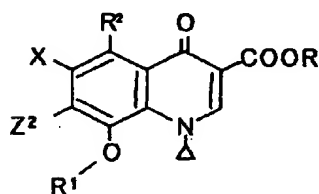


(ここでnは1または2であり、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R<sup>4</sup>及びR<sup>3</sup>は各々独立して水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、

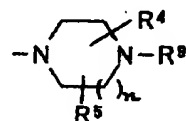


(ここでkは0、1または2、lは0、1または2、mは0または1であり、R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、R<sup>7</sup>は水素原子、低級アルキル基あ



[VI]

[式中、Rは水素または低級アルキル基を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子を、Z<sup>2</sup>は



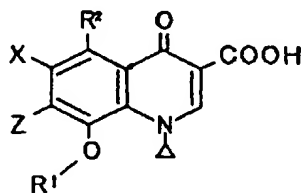
(ここでnは1または2であり、R<sup>5</sup>はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R<sup>4</sup>及びR<sup>3</sup>は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、

るいは置換低級アルキル基を、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

または、アゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒドロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

で表わされる化合物を加水分解することの特徴とする一般式 [VI]

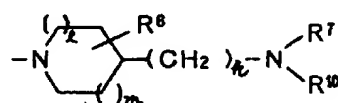


[VI]

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、XおよびZは前記と同じ。)

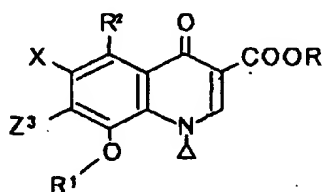
で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(5) 一般式 [VI]



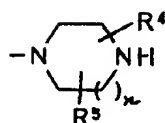
(ここでkは0、1または2、lは0、1または2、mは0または1であり、R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、R<sup>7</sup>は水素原子、低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を、R<sup>6</sup>はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

を示す。]で表わされる化合物を、脱アシル化ないし脱アラルキル化することの特徴とする、一般式 [VII]



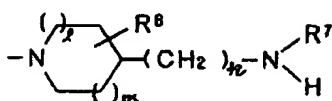
[VII]

[式中、 $Z^1$  は



(ここで  $n$ ,  $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同じ。)

または

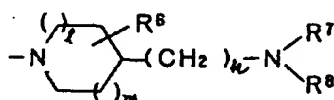


(ここで  $k$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $R^6$  および  $R^7$  は前記と同じ。)

を示し、 $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  および  $X$  は前記と同じ。]  
で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(6) 一般式 [IX]

あるいは、



(ここで  $k$  は 0, 1 または 2,  $l$  は 0, 1 または 2,  $m$  は 0 または 1 であり、 $R^6$  は水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基あるいは水酸基を,  $R^7$  は水素原子, 低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を,  $R^8$  は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

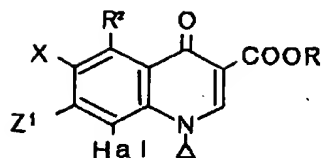
またはアゼチジノ基, ピロリジニル基, 3-ヒドロキシピロリジノ基, ピベリジノ基, モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

で表わされる化合物を塩基触媒下、

一般式 [X]

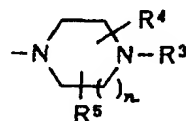


[X]



[IX]

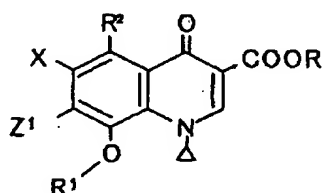
[式中、 $R$  は水素または低級アルキル基を、 $R^2$  は水素原子, ハロゲン原子, アミノ基またはニトロ基を、 $X$  及び  $Hal$  は同一または異なるハロゲン原子を、 $Z^1$  は



(ここで  $n$  は 1 または 2 であり、 $R^2$  は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 $R^4$  及び  $R^5$  は各々独立して、水素原子, 低級アルキル基, 置換低級アルキル基, シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

(式中、 $R^1$  は低級アルキル基を示す。)

で表わされるアルコールと縮合させることを特徴とする、一般式 [IV]



[IV]

(式中、 $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$  および  $Z^1$  は前記と同じ。)

で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(7) 塩基触媒がアルカリ金属アルコラートである特許請求の範囲第6項記載の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

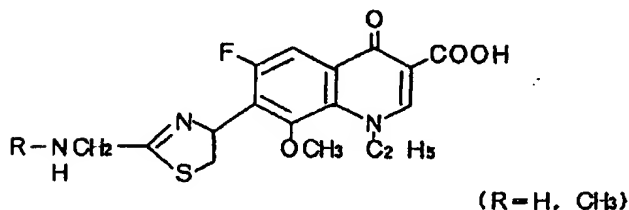
本発明は、抗菌剤として極めて優れた新規キノロンカルボン酸誘導体、その製造方法ならび

にその新規化合物を有効成分とする抗菌剤に關する。

(従来の技術との比較)

本発明化合物であるキノロンカルボン酸誘導体は、その1位にシクロプロピル基、8位にアルコキシ基を有することを特徴とする。

8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体に関して、特開昭60-214773号に記載される以下に示す8-メトキシ誘導体が公知である。



しかしながら、その抗菌活性は弱く、抗菌剤としての有利な特性は記載されていない。

(発明が解決しようとする問題点)

近年、本発明者らにより開発されたノルフロキサシンは、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し

ているものの潜する毒性のため医薬品としての使用が不可能なものがあり、その抗菌力以外に選択毒性に優れていることが抗菌剤としての重要な要素である。

(問題点を解決するための手段および作用)

本発明者らは、これら諸問題を解決し、真に臨床上有利な薬剤開発を目的として、鋭意研究を重ねた結果、新規な本発明化合物が好気性グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌に対しても比類無き高活性を示すばかりか、従来キノロンカルボン酸系薬剤では、弱い活性しか示さなかった嫌気性菌やマイコプラズマ等に対しても強力な抗菌力を示す事が分った。

また、本発明化合物は、真核生物と原核生物との間の選択毒性に優れ、動物に経口的に投与した時に極めて良好な吸収性を示すのみならず、経口及び非経口的投与において広い安全域を示し、特に問題となる毒作用を示さない事から、人及び家畜類の医薬として、さらに魚介類及び植物の抗菌剤として非常に有用である。

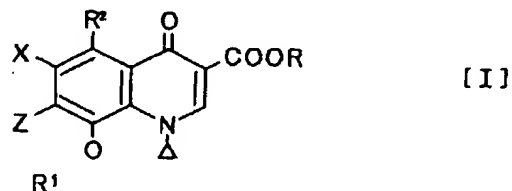
強い活性を示し、グラム陽性菌に対しても有効な新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤として現在臨床で汎用されている。その後、類似の置換基を有するキノロンカルボン酸、例えばオフロキサシン、シプロフロキサシンが開発され、ノルフロキサシンのバイオアベイラビリティの改善あるいは抗菌力の強化に力が注がれている。

これら新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤はグラム陰性菌に対して他剤、例えばβ-ラクタム系抗菌剤あるいはアミノグリコシド等と比較しても極めて良好な抗菌力を有している。更に耐性化の比率が低いこともこれら薬剤の好ましい特徴である。

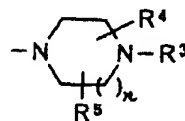
反面、グラム陽性菌に対する抗菌力はグラム陰性菌のそれに比べてかなり劣るため、グラム陽性菌の分離頻度の増加という現代臨床の場で抱えている問題点を遺憾ながら解決するには至っていない。

また、本発明者らの研究によれば、キノロンカルボン酸誘導体のいくつかには抗菌力は優れ

本発明は一般式 [I]

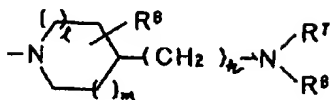


[式中、Rは水素原子または低級アルキル基を、R<sup>1</sup>は低級アルキル基を、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子を、Zはハロゲン原子または



(ここでnは1または2であり、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラキル基を、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル

基あるいはフェニル基を示す。) あるいは、



(ここでkは0, 1または2, lは0, 1または2, mは0または1であり、R^8は水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基あるいは水酸基を、R^7は水素原子, 低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を、R^8は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

または、アセチジノ基, ピロリジノ基, 3-ヒドロキシピロリジノ基, ピベリジノ基, モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。) で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体及びその塩並びにそれら水和物である。

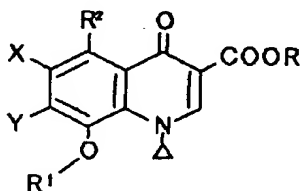
ここでいう低級アルキル基とは炭素数1から5の直鎖状あるいは分岐状のアルキル基で、例

ドロキシメチル基, アミノエチル基, ヒドロキシエチル基, フルオロエチル基等である。

シクロアルキル基とは、炭素数3から7の環状アルキル基を示し、例えばシクロプロピル基, シクロブチル基, シクロペンチル基, シクロヘキシル基等である。

次で本発明化合物の製造方法について説明する。

一般式 [II]



[II]

(式中、Yはハロゲン原子を示し、R, R^1, R^2およびXは前記と同じ)

で表わされる化合物を

一般式 [III]

Z<sup>1</sup> H

[III]

えばメチル基, エチル基, イソプロピル基, n-ブチル基, t-ブチル基, アミル基, イソアミル基等である。

また、ハロゲン原子とはフッ素原子, 塩素原子, 臭素原子またはヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子, 塩素原子, 臭素原子である。

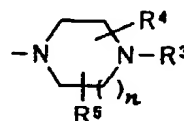
アシル基とは、炭素数1から10の脂肪族または芳香族のアシル基であり、例えば、ホルミル基, アセチル基, ベンゾイル基等である。

アルコキシカルボニル基とは炭素数1から10の脂肪族または芳香族のアルコキシカルボニル基であり、例えばエトキシカルボニル基, t-ブトキシカルボニル基, ベンジルオキシカルボニル基等である。

アラルキル基とは、炭素数7から20のアラルキル基であり、例えばベンジル基, ベンツヒドリル基, トリチル基等である。

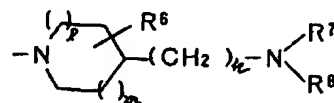
置換低級アルキル基とは、アミノ基, 水酸基またはハロゲン原子で置換された既に定義したアルキル基であり、例えばアミノメチル基, ヒ

[式中、Z<sup>1</sup>は



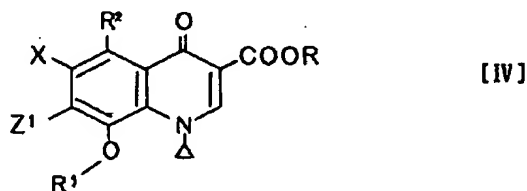
(ここでnは1または2であり、R^5は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R^4及びR^5は各々独立して、水素原子, 低級アルキル基, 置換低級アルキル基, シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、



(ここでkは0, 1または2, lは0, 1または2, mは0または1であり、R^6は水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基あるいは水酸基を、R^7は水素原子, 低級アルキル基あ

るいは置換低級アルキル基を、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。) またはアゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒドロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。] で表わされる環状アミン類とを縮合させることによって、一般式 [IV]

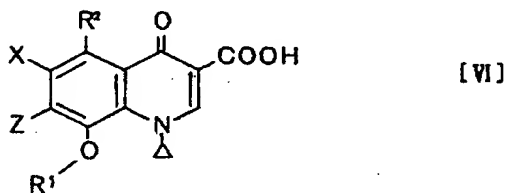


(式中、 $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ および $Z^1$ は前記と同じ) で表わされる化合物が製造される。

式 [II] で表わされる化合物と式 [III] で表わされる化合物の反応は無溶媒下あるいは水、アルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド

(式中、 $AlK$ は低級アルキル基を示し、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ および $Z$ は前記と同じ。)

で表わされる化合物の縮合は、常法に従って加水分解することにより、一般式 [VI]



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ および $Z$ は前記と同じ。) で表わされるキノロンカルボン酸誘導体に変換される。

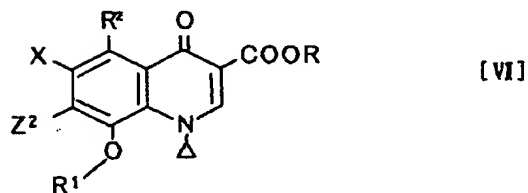
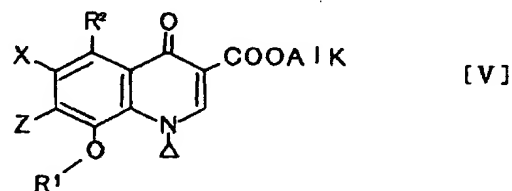
かかる加水分解は苛性ソーダや苛性カリの如きアルカリ、塩酸や硫酸の如き酸によって、水、アルコール類あるいはそれらの混液中で室温～溶媒の沸点で容易に実施することができる。

次いで、一般式 [I] で表わされる化合物のうち、一般式 [VII]

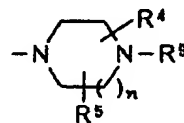
(DMSO)、ヘキサメチルホスホリックアミド (HMPA)、ピリジン、ピコリン等の極性溶媒の存在下で行なうことができる。反応温度は室温～200℃、好ましくは室温～160℃の範囲で適宜選択される。更に詳しくは式 [II] で表わされる化合物と1～5倍モルの式 [III] で表わされる化合物を2～10倍容の前記溶媒中で、室温～120℃に1～50時間反応させるのが好適である。

この際、トリエチルアミン、ジアザビスクロ塩基類や炭酸カリのような脱酸剤の使用も好ましい。

また、一般式 [I] で表わされる化合物のうち $R$ が低級アルキルである化合物すなわち一般式 [V]

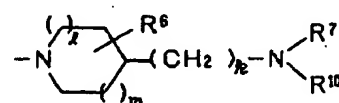


[式中、 $Z^2$ は



(ここで $R^3$ はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示し、 $n$ ,  $R^4$ および $R^5$ は前記と同じ。)

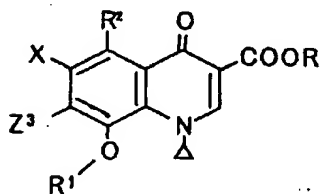
あるいは、



(ここで $R^{10}$ はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示し、 $k$ ,  $l$ ,

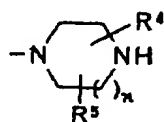


m, R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同じ。) を示し、R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>およびXは前記と同じ]で表わされる化合物を、脱アシル化ないし脱アルキル化することにより、一般式 [VII]

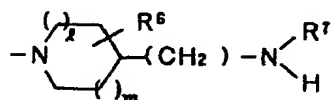


[VII]

[式中、Z<sup>3</sup>は



または、

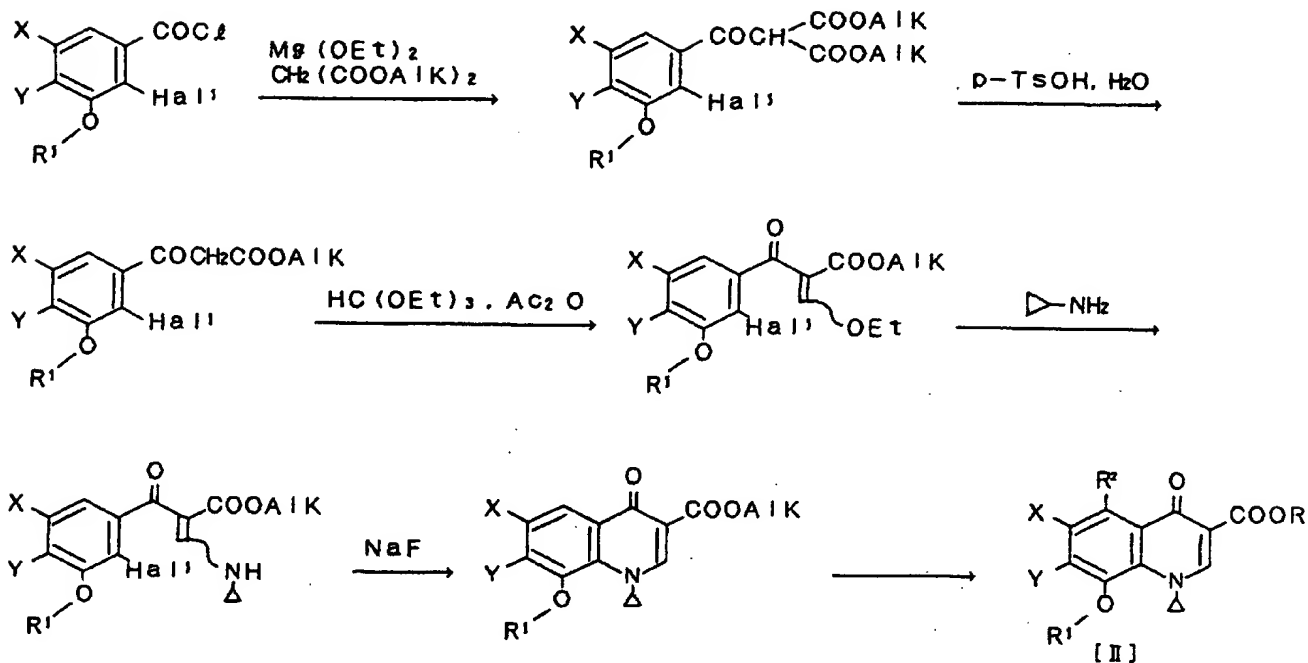


(ここで、k, l, m, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同じ。)

を示し、R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>およびXは前記と同じ。]で表わされる化合物に変換できる。

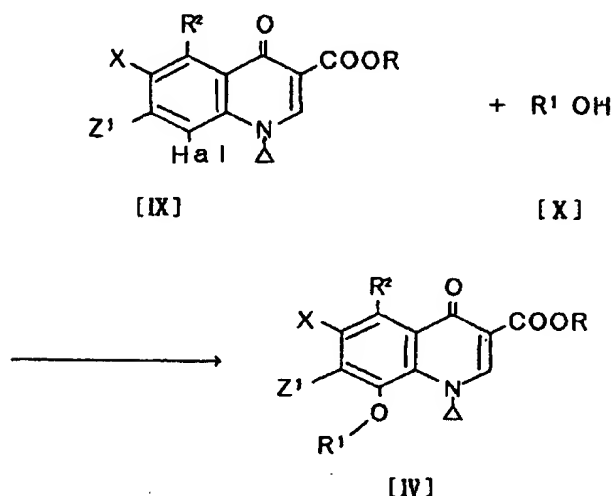
かかる反応は、酸またはアルカリ触媒加水分解、接触還元等通常良く知られた方法により容易に実施できる。

本発明化合物を製造するための一般式 [II] で表わされる合成中間体もまた新規化合物であり、例えば以下の経路から製造することができる。



(式中、Halはハロゲン原子を示し、AlK, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, XおよびYは前記と同じ。)

一般式〔IV〕で表わされる本発明化合物はまた、以下に示す様に、一般式〔IX〕で表わされる化合物に一般式〔X〕で表わされるアルコールを作用させて製造することもできる。



(式中、Halはハロゲン原子を示し、R、R¹、

らは、常法に従ってその塩に変換する事ができる。塩としては例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、酢酸等の有機酸との塩、あるいはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、セリウム、クロム、コバルト、銅、鉄、亜鉛、白金、銀等の塩が挙げられる。

更に本発明化合物が人または動物へ投与される時は、従来、薬学的に良く知られた形態および経路が適用される。例えば散剤、錠剤、カプセル剤、軟膏、注射剤、シロップ剤、水剤、点眼剤、座薬等により経口または非経口的に使用される。

#### (実施例)

次に本発明化合物およびその製造方法を、実施例をもって詳細に説明する。

##### 実施例 1

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸の合成

R²、XおよびZ¹は前記と同じ)

かかる反応は、無溶媒下またはアルコール類、アセトニトリル、DMSO、DMF、HMPA、ジオキサン、ベンゼン等の溶媒中、脱酸剤存在下で実施され、無水条件下で行なうことが副反応を抑えるために望まれる。脱酸剤としては、フッ化アルカリ、アルカリ金属アルコラート、水系化アルカリ等を使用することができるが、一般式R¹OHで表わされるアルコールを溶媒として用い、これにナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属を作用させ、そのまま反応に供することが好適である。

更に詳しくは、式〔IX〕で表わされる化合物と少なくとも当モル以上の前記脱酸剤及び一般式R¹OHで表わされるアルコールとを1~50倍容の前記溶媒中で室温~200℃で1~200時間反応させるのが好適であり、低沸点の溶媒を用いる場合は、封管中高温で反応させる方が有利である。

次に式〔I〕で表わされる化合物は、所望な

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200mg、無水ピペラジン180mg及び無水ジメチルスルホキシド(DMSO)3mlの混合物を70~80℃の油浴上で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に冷水を加えて沈澱物を浮取り、これを塩化メチレン-メタノール(1:1)混液から再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物40mgを得た。

融点187℃(分解)

元素分析値(%): C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O

計算値: C; 54.40, H; 6.09, N; 10.57

実測値: C; 53.96, H; 5.99, N; 10.34

##### 実施例 2

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200mg、N-メチルピペラジン140mg

及び無水DMSO 3 mlの混合物を70~95℃の油浴上で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離後、メタノールから再結晶して無色針状晶の目的物50mgを得た。

融点221~222℃(分解)

元素分析値(%):  $C_{18}H_{22}FN_3O_4$

計算値: C: 60.79, H: 5.91, N: 11.19

実測値: C: 60.82, H: 5.90, N: 11.24

#### 実施例3

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、2-メチルピペラジン140 mg及び無水DMSO 3 mlの混合物を70~95℃の油浴上で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残

を加えて溶かし10%クエン酸水溶液20 mlで洗浄した。有機層を更に飽和食塩水で洗浄後無水エーテルで乾燥して濃縮し、残渣に熱メタノール20 mlを加え、冷後析出物を回収して黄白色プリズム晶の7-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-6-フルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2.25 gを得た。

融点224~226℃(分解)

元素分析値:  $C_{25}H_{28}FN_3O_8 \cdot 1/4 H_2O$

計算値: C: 59.28, H: 6.22, N: 9.02

実測値: C: 59.18, H: 6.08, N: 8.82

次いで、この結晶2.23 gにメタノール16 mlを加え懸濁状とし、これに濃塩酸16 mlをゆっくり滴下した。反応液を室温で3時間攪拌後、氷冷して濃アンモニア水で中和し、析出物を回収して十分に水洗した。これを更にメタノール及びエーテルで順次洗浄して白色粉末の目的物1.52 gを得た。

融点217~218℃

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離後、メタノールから再結晶して白色粉末状結晶の目的物50mgを得た。

融点162℃

元素分析値(%):  $C_{18}H_{22}FN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$

計算値: C: 59.37, H: 6.03, N: 10.93

実測値: C: 59.95, H: 6.01, N: 10.81

#### 実施例4

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2 gの無水アセトニトリル20 ml懸濁液に3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン1.86 g及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)1.02 gを加え3時間還流した。反応液を濃縮し残渣にクロロホルム50 ml

元素分析値:  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$

計算値: C: 58.37, H: 5.71, N: 11.35

実測値: C: 58.88, H: 6.10, N: 11.14

#### 実施例5

7-(シス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、シス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン150 mg、DBU 110 mg及び無水アセトニトリル3 mlの混合物を5時間還流した。冷後、析出物を回収し、次いでこれを濃塩酸-メタノール(1:1)混液6 mlに加えて1.5時間室温で攪拌した。反応液を濃アンモニア水で中和して氷室中に放置し、析出物を回収してこれを冷水で洗浄して無色プリズム晶の目的物90mgを得た。

融点185~188℃(分解)

元素分析値(%) :  $C_{28}H_{22}FN_3O_4 \cdot \frac{3}{2}H_2O$

計算値 : C ; 56.71 , H ; 6.26 , N ; 10.44

実測値 : C ; 56.53 , H ; 6.17 , N ; 10.37

#### 実施例6

7-(トランス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0.40g、トランス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン0.41g、DBU0.21g及び無水アセトニトリル5mlの混合物を2.5時間還流後、反応液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム40mlを加え、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水各々20mlで順次洗浄して芒硝乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をエタノールより結晶化して7-(トランス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)

ロリドン37ml溶液を耐圧管に仕込みシアン化第一銅10gを加え140~150℃で4.5時間加熱した。冷後反応液に塩化第二鉄・6水和物44g及び濃塩酸11mlの水溶液60mlを加え、50~60℃に加熱し20分間攪拌した。反応液をエーテルで抽出し、有機層は希塩酸水溶液で洗浄後水洗し、さらに飽和食塩水で洗浄した。芒硝乾燥後濃縮し、残渣を減圧蒸留して無色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾニトリルを14.25g得た。沸点94℃/8mmHg

得られた油状物14.2gに濃硫酸8.5ml及び水40mlを加え110℃で1時間攪拌した。冷後反応液を水50ml中に注ぎ析出物を採取して水洗し、得られた結晶を塩化メチレン-n-ヘキサン混液から再結晶して白色針状品の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンツアミドを11.59g得た。融点130~133℃

次いで、この結晶に18規定硫酸150mlを加え3.5時間100℃に加熱した。冷後水400mlを加え析出物を採取し、得られた結晶をn-ヘキサ

-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を得た。次いで、この結晶をメタノール5mlに懸濁し、濃塩酸5mlを滴下し、室温にて1.5時間攪拌後、濃アンモニア水で中和して析出物を採取し充分水洗して無色粉末品の目的物0.29gを得た。

融点214~215℃

元素分析値(%) :  $C_{28}H_{22}FN_3O_4$

計算値 : C ; 60.07 , H ; 5.97 , N ; 11.06

実測値 : C ; 60.41 , H ; 5.80 , N ; 11.05

#### 参考例1

3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロ安息香酸の合成

1,2,3,4-テトラフルオロベンゼン50gをバードンらの方法[テトラハドロン22 2541(1966)]に準じてブロム化及びメトキシ化を行ない無色油状の1-ブromo-3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゼンを22.21g得た。

得られた油状物22gの無水N-メチル-2-ピ

ンより再結晶して無色針状品の目的物を9.61g得た。

融点98~101℃

元素分析値 :  $C_8H_5F_3O_3$

計算値 : C ; 46.62 , H ; 2.45

分析値 : C ; 46.68 , H ; 2.48

#### 参考例2

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロ安息香酸9.4gに塩化チオニル50mlを加え3時間還流した。塩化チオニルを留去後残渣を減圧蒸留して黄色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルクロライド8.86gを得た。沸点108~112℃/20mmHg

マグネシウムエトキサイド5.9gにマロン酸ジエチル7gの無水トルエン35ml溶液を滴下し50~60℃で2時間加熱した。次に-10℃に冷却後先の酸クロライド8.86gの無水トルエン10ml

溶液を15分間で滴下した。−5℃〜0℃で1時間攪拌後濃硫酸8mlを含む氷水30mlを加えトルエン層を分取した。有機層は飽和食塩水で洗浄後無水芒硝で乾燥して濃縮し、かっ色油状のジエチル-3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルマロネート13.64gを得た。

得られた油状物13.55gに水20ml及びポートルエンスルホン酸14gを加え9時間還流した。冷後反応液を塩化メチレンで抽出し、有機層を7%炭酸水素ナトリウムで洗い、次いで飽和食塩水で洗った。有機層を無水芒硝で乾燥後濃縮し黄色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルを10.29g得た。

得られた酢酸エチル体9.79gに無水酢酸9.6g及びオルトギ酸エチル8.4gを加え、3時間還流した。更に無水酢酸3.2g及びオルトギ酸エチル8.8gを追加し8時間還流した。反応液を濃縮し茶かっ色油状の2-(3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリル酸エチルを9.73g得た。

融点178〜180℃

元素分析値：C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>

計算値：C；59.44，H；4.68，N；4.33

分析値：C；59.34，H；4.59，N；4.33

次いで、この結晶4.5gに酢酸30ml、濃硫酸4ml及び水22mlの混液を加え1時間還流した。冷後氷水100mlを加えて析出物を浮取り、水洗後乾燥して無色粉末の目的物を4g得た。

融点185〜186℃

元素分析値：C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>

計算値：C；56.95，H；3.76，N；4.74

分析値：C；56.68，H；3.70，N；4.74

#### 実施例7

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200mg、3-アミノメチルピロリジン80

mg、DBU110mg、無水アセトニトリル3mlの混合物を2.5時間還流した。放冷後、析出物を浮取り、塩化メチレン-メタノール(1:1)混液から再結晶して白色粉末状結晶の目的物90mgを得た。

融点56〜58℃

元素分析値：C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>

計算値：C；55.98，H；4.70，N；4.08

分析値：C；56.07，H；4.66，N；4.07

得られた結晶6.68gを無水ジメチルホルムアミド26mlに溶かし、フッ化ナトリウム1.31gを加え5時間還流した。冷後反応液を氷水100ml中に注ぎ、析出物を浮取りして水洗し、これを酢酸エチルから再結晶して無色針状晶の1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルを4.53g得た。

融点198〜200℃

元素分析値：C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>

計算値：C；60.79，H；5.91，N；11.19

実測値：C；60.39，H；5.87，N；11.07

実施例8

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチルアミノメチル-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200mg、3-メチルアミノメチルピロリジン90mg、DBU110mg、無水アセトニトリル3mlの混合物を75分間還流した。放冷後、析出物を浮取り、塩化メチレン-メタノール(1:

1) 混液から再結晶して白色粉末状結晶の目的物130 mgを得た。

融点226.5 ~ 230 °C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}FN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$

計算値: C; 60.29, H; 6.32, N; 10.54

実測値: C; 60.49, H; 6.08, N; 10.48

#### 実施例9

1-シクロプロピル-7-(3-エチルアミノメチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、3-エチルアミノメチルピロリジン100 mg、DBU110 mg、無水アセトニトリル3 mlの混合物を6時間還流した。放冷後、析出物をろ取し、メタノールから再結晶して無色プリズム晶の目的物120 mgを得た。

融点217 ~ 219 °C

元素分析値:  $C_{21}H_{26}FN_3O_4 \cdot 2/3 H_2O$

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸322 mgをエタノール-DMF(4:1)混液250 mlに溶解させ、10%パラジウム-炭素25mgを加えて室温で6時間水素添加した。触媒をろ去しクロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(10:10:3)混液で十分に洗浄し、先の母液と合わせて濃縮した。得られた残渣はクロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)混液から再結晶して黄色プリズム晶の目的物183 mgを得た。

融点291 ~ 291.5 °C (分解)

元素分析値:  $C_{14}H_{12}F_2N_4O_4$

計算値: C; 54.20, H; 3.90, N; 9.03

実測値: C; 54.46, H; 3.89, N; 8.97

#### 実施例10

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-

計算値: C; 60.71, H; 6.63, N; 10.11

実測値: C; 60.59, H; 6.43, N; 10.03

#### 参考例3

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸490 mgを濃硫酸5 mlに溶解させ、内温を5°C以下に保って攪拌しつつ、硝酸カリウム235 mgを少量づつ加えた。45分後に反応液を氷水25mlに注ぎ析出物をろ取し、十分に冷水で洗った。これを塩化メチレン-メタノール(1:1)混液から再結晶して黄色プリズム晶の目的物392 mgを得た。

融点215.5 ~ 221 °C (分解)

元素分析値:  $C_{14}H_{10}F_2N_2O_6$

計算値: C; 49.42, H; 2.96, N; 8.23

実測値: C; 49.37, H; 2.94, N; 8.12

#### 参考例4

1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピベラジニル)-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸72mg、無水ピベラジン60mg及び無水DMSO3 mlの混合物を2時間、内温70~80°Cで攪拌した。反応液を減圧濃縮後、含水エタノールに溶解させ濃塩酸を滴下させpHを1以下として冷蔵庫に放置した。析出物をろ取し含水エタノール、次いでエタノールで洗浄して黄色鱗片状結晶の目的物33mgを得た。

融点271 ~ 273 °C (分解)

元素分析値:  $C_{18}H_{21}FN_4O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

計算値: C; 50.18, H; 5.61, N; 13.00

実測値: C; 50.28, H; 5.48, N; 12.97

#### 実施例11

5-アミノ-7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸90mg、3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン115 mg、DBU50mg及び無水アセトニトリル4 mlの混合物を20時間還流した。冷後、析出物を回収し、これを濃塩酸-メタノール(1:1)混液2 mlに加えて室温で10分間攪拌し、次いで濃アンモニア水で中和して析出物を回収した。この析出物を冷水にとかし、濃塩酸でpHを1以下にして冷蔵庫に放置した。析出物を回収し、冷希塩酸水溶液で洗浄して黄色針状晶の目的物35mgを得た。

融点254 ~ 257 °C (分解)

元素分析値(%) :  $C_{28}H_{21}FN_4O_4 \cdot 2HCl$

計算値 : C : 48.12 , H : 5.16 , N : 12.47

実測値 : C : 48.16 , H : 5.53 , N : 12.52

#### 実施例12

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)

ロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸60mgを、半酸ナトリウム22mg、87%半酸 0.3ml及び37%ホルマリン25μlの混合物中 100 ~ 120°Cで2時間攪拌した。冷後、反応液に水1 mlを加え濃縮し、残渣に水 0.5 mlを加え1N-NaOH水溶液でpHを7に調整して氷室中に放置した。析出物を濾取し、水洗して無色針状晶の目的物33mgを得た。融点 229 ~ 232°C (分解)

元素分析値(%) :  $C_{28}H_{22}FN_3O_4$

計算値 : C : 60.79 H : 5.91 N : 11.19

実測値 : C : 60.80 H : 5.90 N : 11.15

#### 実施例14

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸1.12gを金属ナトリウム0.4 gと無水メタノール20mlから製造

#### -3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 0.5gを、金属ナトリウム 0.2gを無水メタノール9 mlに溶かした液に加え、140 ~ 150°Cで72.5時間反応させた。冷後、溶媒を留去し、残渣に水4 mlを加えて酢酸でpHを7に調整し、不溶物を濾去して氷室中に放置した。析出物を濾取し、塩化メチレン-メタノール(2:1)6 mlから再結晶して無色プリズム晶の目的物0.12gを得た。

融点185 ~ 187.5°C (分解)

元素分析値(%) :  $C_{28}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

計算値 : C : 58.37 H : 5.71 N : 11.35

実測値 : C : 57.98 H : 5.52 N : 11.28

#### 実施例13

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒド

したメチラート溶液に加え、封管して140 ~ 150 °Cで70.5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に少量の水を加えて溶解し酢酸でpHを7に調整して濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離精製し、メタノールから再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物0.33gを得た。

融点162 °C ~

元素分析値(%) :  $C_{28}H_{22}FN_3O_4$

$\cdot 1/2 H_2O$

計算値 : C : 59.37 H : 6.03 N : 10.93

実測値 : C : 59.48 H : 5.70 N : 11.07

$^1H-NMR (\delta \text{ in } CDCl_3)$

8.79 (1H, s, 2位)、7.85 (1H, d,  $J=12.3Hz$ , 5位)、4.1 ~ 3.9 (1H, m,  $\text{CH}$ )、3.77 (3H, s,  $OCH_3$ )、3.5 ~ 2.9 (7H, m, ピペラジン)、1.3 ~ 1.0 (7H, m,  $\text{CH}_2$ )

#### 実施例15

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0.47gを、金属ナトリウム0.2gと無水メタノール10mlから製造したメチラート溶液に加え、封管して140~150℃で49時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル25g、展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離精製し、塩化メチレン-メタノール(1:1)混液から再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物6mgを得た。

融点207.5~212℃

元素分析値(%)  $C_{19}H_{20}FN_3O_4 \cdot H_2O$

計算値: C; 56.99 H; 5.82 N; 11.13

実測値: C; 57.19 H; 5.38 N; 10.86

質量分析(m/e): 361( $M^+$ ).

をナトリウムメチラート・メタノール溶液(金属ナトリウム50mg, 無水メタノール3ml)に加え封管して140~150℃の油浴中で86時間反応させた。

冷後、溶媒を留去して少量の水を加えて次いで酢酸でpHを7とした。再び溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離後、メタノールから再結晶して微黄色プリズム晶の目的物9mgを得た。

融点: 191.5~193.5℃


元素分析値(%):  $C_{19}H_{22}FN_3O_4$


$\cdot 7/5 H_2O$

計算値: C; 56.96 H; 8.24 N; 10.49

実測値: C; 57.10 H; 5.98 N; 10.42


H-NMR ( $\delta$  in  $D_2O$ , NaOD)


0.7~1.3 (4H, m, )

1.09 (3H, d,  $J=6.59Hz$ , )


362( $M^+ + 1$ )

H-NMR ( $\delta$  in  $D_2O$ , NaOD)

8.48 (1H, s, 2位), 7.62 (1H, d,  $J=14.5Hz$ , 5位), 4.1~3.9 (1H, m, ) , 3.55 (3H, s,  $OCH_3$ ),

3.8~3.2 (5H, m, ) ,


2.3~1.6 (2H, m, ) ,


1.2~0.9 (4H, m, ) ]


#### 実施例16

7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成


7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸80mg

1.7~2.1 (1H, m, ) ,

2.9~3.2 (1H, d, ) ,

3.2~3.8 (4H, m, ) ,

3.51 (3H, s,  $-OCH_3$ ),

3.9~4.1 (1H, m, ) ,

7.57 (1H, d,  $J=14.5Hz$ , 5位H),

8.47 (1H, s, 2位H)

#### 実施例17

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0.5gをナトリウムメチラート・メタノール溶液(金属ナトリウム0.2g、無水メタノール9ml)に加えて、140~150℃の油浴中86時間反応させた。



放冷後、溶媒を留去して少量の水を加え酢酸でpHを7とした。再び溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離して、次いでメタノールから再結晶して無色鱗片状結晶の目的物40gを得た。融点225~228.5℃(分解)

元素分析値：C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>・2/3 H<sub>2</sub>O

計算値：C; 58.91, H; 6.07, N; 10.85

実測値：C; 58.73, H; 5.92, N; 10.88

実施例18

1-シクロプロピル-8-エトキシ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸0.8gを、ナトリウムエトキシド・エタノール溶液(ナトリウム・エトキシド0.75g、無水エタノール30ml)に加え封管して、外温140~150℃の油浴中52時間攪拌し

した。反応液は減圧蒸縮し、水60mlを加え酢酸でpHを7に調整した。次いでクロロホルムで抽出し、クロロホルム層は飽和食塩水洗して無水芒硝で乾燥した。クロロホルムを留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20g、展開溶媒：クロロホルム-メタノール=2:1→クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水=20:6:1→10:10:1)で分離した後、エタノールから再結晶して淡褐色プリズム晶の目的物75gを得た。

融点119~122℃

元素分析値：C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>・1/2 H<sub>2</sub>O

計算値：C; 59.37, H; 6.03, N; 10.93

実測値：C; 59.60, H; 6.04, N; 10.85

試験例1 抗菌スペクトル

抗菌試験は日本化学療法学会指定の方法に準じて実施した。その結果を表1に示す。

表1-7 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 <sup>8</sup> 菌数/ml)	グラ	最少発育阻止濃度 (μg/ml)	
		試験例1	試験例2
枯草菌	+	0.025	0.025
黄色ブドウ球菌	+	0.025	0.025
Staphylococcus aureus 209p	+	0.10	0.10
S. aureus 110 670 (terallina)	+	0.10	0.10
S. aureus 341b	+	0.10	0.10
表皮ブドウ球菌	+	0.10	0.10
S. epidermidis 110 686	+	0.10	0.10
化膿球菌	+	0.10	0.10
Streptococcus pyogenes (S-8)	+	—	—
S. pyogenes 110 687	+	—	—
肺炎球菌	+	—	—
S. pneumoniae 110 552	+	—	—
大腸菌	+	—	—
E. faecalis 110 682	+	—	—
Shigella coli ATCC 3506	+	—	—
E. coli ATCC 3182	+	—	—
E. coli 110 610	+	—	—
Proteus vulgaris 110 3167	+	—	—
P. mirabilis 110 994	+	—	—
肺炎球菌	+	—	—
Moraxella morganii 110 602	+	—	—
Moraxella pneumoniae ATCC 6445	+	—	—
K. pneumoniae 1-220 S	+	—	—
Enterobacter cloacae 110 977	+	—	—
Citrobacter freundii 110 976	+	—	—
Serratia marcescens 110 618	+	—	—
Shigella sonnei 110 963	+	—	—
Salmonella enteritidis 110 684	+	—	—
Pseudomonas aeruginosa V-1	+	—	—
P. aeruginosa 110 12889	+	—	—
P. aeruginosa 110 1210	+	—	—
P. cepacia 6170 518	+	—	—
P. maltophilia 6170 2491	+	—	—
Acinetobacter anitratus 110 981	+	—	—
Acinetobacter anitratus 110 976	+	—	—
Alcaligenes faecalis 9114002	+	—	—
Bacteroides fragilis 6170 600	+	—	—
B. fragilis 0556	+	—	—
B. fragilis 25285	+	—	—
B. distasonis 8343	+	—	—
B. thetaiotaomicron (6661)	+	—	—
B. vulgatus ATCC 25227	+	—	—
Paenibacillus mortiferum 4249	+	—	—
Paenibacillus S-45	+	—	—
F. varium ATCC 4501	+	—	—
Clostridium botulinum 681 5272	+	—	—
Propionibacterium aeris 11628	+	—	—
Peptococcus magnus ATCC 617	+	—	—
Clostridium difficile 1-1	+	—	—
C. perfringens ATCC 13123	+	—	—
C. parvum	+	—	—
Peptostreptococcus anaerobius ATCC 27337	+	—	—
Pa. micros 110 5464-1	+	—	—
Veillonella parvula ATCC 10790	+	—	—

表 1-3 抗菌スペクトル

[illegible]

試験微生物 (10 <sup>8</sup> 菌数/ml)		少発芽相止温度 (μg/ml)
ラ	フ	
枯草菌	Bacillus subtilis PC1 719	実験値 7 室温度日 寒期第9回
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus 709P	+ 0.025 0.025 0.0625
"	S. aureus 11D 676 (teraline)	+ 0.025 0.05 0.0125
"	S. aureus Salib	+ 0.05 0.05 0.0125
果樹アビク菌	S. epidermidis 11D 866	+ 0.05 0.05 0.025
化膿菌連鎖球菌	Streptococcus pyogenes (S-8)	+ — 0.05 0.025
"	S. pyogenes 11D 692	+ — 0.05 0.05
"	S. pneumoniae 11D 552	+ — 0.05 0.025
動物性菌	F. faecalis 11D 649	+ — 0.05 0.05
大腸菌連鎖球菌	Shiga toxin coli R110 JP-2	+ — 0.025 0.025 0.0625
大腸菌	E. coli ATCC 15536	-
"	E. coli HL 4707	-
変形菌	Proteus vulgaris 160 3167	-
"	P. mirabilis 11D 994	-
腸炎桿菌	Klebsiella pneumoniae NY(EN) 6445	-
"	V. paratyphi 1-220 S	-
エンテロバクター	Citrobacter freundii 11D 977	-
シントロバクター	Citrobacter freundii 11D 976	-
セラチア	Serratia marcescens 11D 618	-
赤痢菌	Shigella sonnei 11D 669	-
サルモネラ	Salmonella enteritidis 11D 604	-
緑膿菌	Pseudomonas aeruginosa V-1	-
"	P. aeruginosa 11D 12589	-
セbaz菌	P. aeruginosa 107210	-
マルトリアリ菌	P. cepacia 6110 518	-
エジンシア	P. maltophilia GIU F1 2491	-
アシナシ	Yersinia enterocolitica 11D 941	-
アクノバクター	Acinetobacter anitrinus 11D 876	-
アルカリゲネス	Alcaligenes faecalis 011002	-
バクテロイデス	Bacteroides fragilis GA 7000	-
"	A. fragilis 16536	-
"	A. fragilis 25285	-
"	A. diazonis 0503	-
"	B. thetaiotaomicron (0667)	-
"	A. vulnificans NY 2597	-
アンバクテリウム	Lysobacterium anti ferum 4249	-
"	N. meningitidis S-45	-
"	N. meningitidis 5-45	-
"	N. meningitidis 5-45	-
ユーバクテリウム	Y. enterocolitica 11D 5242	-
フロストニバクテリウム	Propionibacterium acnes 11828	-
クロストカリス	Propionibacterium acnes NY 91	-
アストコリウム	Clostridium difficile 1-E	-
クロスツルム	C. perfringens NYA 13123	-
"	C. ramosum	-
ペプトストレプトコッカス	Peptostreptococcus anaerobius NYA 21337	-
"	Pst. microflora 3404-1	-
バイロネラ	Veillonella parvula NYA 10790	-

表 1-4 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 <sup>8</sup> 菌数/μl)		最少発育阻止濃度 (μg/ml)			
試験菌名	変換例1)	変換例2)	変換例3)	変換例4)	
枯草菌	Bacillus subtilis PC 219	+	+	+	
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus 209P	+	+	+	
〃	S. aureus 110 670 (TeraJima)	+	+	+	
〃	S. aureus 541h	+	+	+	
表皮ブドウ球菌	S. epidermidis 110 666	+	+	+	
化膿球菌	S. epidermidis 110 682	+	+	+	
肺炎球菌	S. pneumoniae 110 552	+	+	+	
大腸菌	E. coli ATCC 10536	+	+	+	
〃	E. coli H10 J167	+	+	+	
〃	Proteus vulgaris 110 3167	+	+	+	
〃	P. mirabilis 110 984	+	+	+	
〃	Moraxella morganii 110 692	+	+	+	
肺炎球菌	Streptococcus pneumoniae ATCC 6445	+	+	+	
エンテロバクター	E. coli ATCC 220 S	+	+	+	
シトロバクター	Citrobacter freundii 110 977	+	+	+	
セラチア	Serratia marcescens 110 618	+	+	+	
サルモネラ	Salmonella enteritidis 110 684	+	+	+	
シュードモナス	Pseudomonas aeruginosa V-1	+	+	+	
〃	P. aeruginosa 101210	+	+	+	
セラチア	Serratia marcescens 110 618	+	+	+	
マルティリリア	Moraxella morganii 110 692	+	+	+	
アシネバクター	Acinetobacter anitratus 110 876	+	+	+	
アルカリバクテリウム	Alcaligenes faecalis 0114002	+	+	+	
バクテロイデス	Bacteroides fragilis 6H 7000	+	+	+	
〃	B. fragilis 6H 7000	+	+	+	
〃	B. fragilis 25285	+	+	+	
〃	B. distasonis 8503	+	+	+	
〃	B. thetaiotaomicron (6681)	+	+	+	
フソバクテリウム	Fusobacterium mortiferum 4249	+	+	+	
〃	F. necrophorum S-45	+	+	+	
ユーバクテリウム	Ureaplasma urealyticum 5422	+	+	+	
プロトバクテリウム	Protonobacterium aeris 11028	+	+	+	
クロストリジウム	Clostridium difficile 1-1	+	+	+	
〃	C. perfringens NIA 13123	+	+	+	
〃	C. botulinum	+	+	+	
〃	Peptostreptococcus anaerobius NIA 21537	+	+	+	
〃	Pat. microis (P) 5462-1	+	+	+	
〃	Veillonella parvula NIA 10790	+	+	+	

対照化合物

C P F X : シプロフロキサシン

M N Z : メトロニダゾール

本発明化合物は、グラム陽性菌に対しては従来知られるシプロフロキサシンより優れ、嫌気性菌に対しては専門家医に推奨されているメトロニダゾールに匹敵する高い活性を示した。

代理人 弁理士 箕 浦 清



第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

// A 61 K 31/47  
31/495  
(C 07 D 401/04  
215:00  
207:00)  
(C 07 D 401/04  
241:00  
215:00)

A D Z

昭和62年1月21日

特許庁長官 梶田明彦 殿

1. 事件の表示

昭和61年 特許願 第220149号

2. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地  
名 称 (139) 杏林製薬株式会社

4. 代理人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地  
〒101 英ビル3階

電話 (252) 6619 (代)

氏 名 (6348) 弁理士 眞 浦 清

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書第59頁14行目と15行目の間に別紙の実施例19~23を加入する。

融点: 192 ~ 198 °C

元素分析値 (%) : C<sub>19</sub> H<sub>21</sub> F N<sub>4</sub> O<sub>4</sub> · 2/3 H<sub>2</sub>O

計算値: C: 56.71, H: 6.09, N: 13.92

実測値: C: 56.56, H: 6.09, N: 13.46

実施例 20

5-アミノ-1-シクロプロピル-7-(3-エチルアミノメチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 200 mg, 3-エチルアミノメチルピロリジン 112 mg, DBU 110 mg, 無水アセトニトリル 5 ml の混合物を 7.5 時間還流した。反応液を減圧濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン-メタノール/10:1 → クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水/20:6:1) で分離後、水 8 ml に溶かし、希酢酸水溶液で中和して冷蔵庫に放置した。析出物を浮取して冷水で十

実施例 19

5-アミノ-7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 200 mg, 3-アミノメチルピロリジン 87 mg, DBU 110 mg, 無水アセトニトリル 5 ml の混合物を 7.5 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: メチレン-メタノール/10:1 → クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水/20:6:1) で分離後、これをアルカリ水溶液に溶かし希酢酸水溶液で中和して冷蔵庫中に放置した。析出物を浮取し、冷水で十分に洗浄して黄色プリズム晶の目的物 104 mg を得た。

分に洗浄し、黄色プリズム晶の目的物 125 mg を得た。

融点: 83.5 ~ 89 °C

元素分析値 (%) : C<sub>21</sub> H<sub>27</sub> F N<sub>4</sub> O<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O

計算値: C: 59.00, H: 6.60, N: 13.11

実測値: C: 59.26, H: 6.64, N: 12.90

実施例 21

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[3-(2-フルオロエチル)アミノメチル-1-ピロリジニル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 130 mg, 3-(2-フルオロエチル)アミノメチルピロリジン 86 mg, DBU 78 mg, 無水アセトニトリル 4 ml の混合物を 9.5 時間還流した。反応液から不溶物を浮去して濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン-メタノール/10:1) で分離し、目的物のフラクションを減圧濃

縮して含水エタノールから再結晶し、黄色鱗片状品の目的物40mgを得た。

融点：129 ~ 153.5 °C

元素分析値(%)：C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

計算値：C：57.79，H：6.00，N：12.84

実測値：C：57.77，H：6.05，N：12.50

#### 実施例22

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[3-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-1-ピロリジン]-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸130 mg，3-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチルピロリジン88mg，DBU 78mg，無水アセトニトリル4 mlの混合物を9.5時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン-メタノール/10：1→クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水/20：6：1）で分離し、目的物のフラクションを減圧濃縮してこれを含水アセトニトリルから再結晶して、淡橙色プリズム品の目的物90mgを得た。

融点：156 ~ 157 °C

元素分析値(%)：C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>・H<sub>2</sub>O

計算値：C：55.74，H：6.46，N：12.38

実測値：C：55.74，H：6.51，N：12.14

#### 実施例23

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジン)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸130 mg，3-ヒドロキシピロリジン64mg，DBU 77mg及び無水アセトニトリル4 mlの混合物を5時間還流した。冷後析出物を析取してアセトニトリルで洗浄し、これを塩化メチレン-メタノール-アセトニトリルから再結晶して黄色プリズム品の目的物66mgを得た。

#### 手続補正書 (自 発)

昭和62年4月20日

特許庁長官 黒田明雄 殿



#### 1. 事件の表示

昭和61年 特許願 第220149号

#### 2. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

#### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

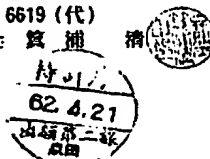
住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地  
名 称 (139) 杏林製薬株式会社

#### 4. 代理人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地  
〒101 英ビル3階  
氏 名 (6348) 弁護士 箕浦 清

#### 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



#### 6. 補正の内容

昭和62年1月21日付の手続補正書第6頁の末尾（実施例23の後）に別紙の参考例5を加入する。

(別 紙)

## 参考例5

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルの合成

2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸54.0gに塩化チオニル266 mlを加え4時間還流した。塩化チオニルを留去後残渣を減圧蒸留して無色油状の2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルクロライド54.39 gを得た。

沸点90~100 °C / 3 mmHg

マグネシウムエトキサイド32.08 gにマロン酸ジエチル43.25 gの無水トルエン190 ml溶液を滴下し50~60°Cで2.5時間加温した。次に-20°Cに冷却後先の酸クロライド52.0gの無水トルエン60ml溶液を30分間で滴下した。-5°C~0°Cで1時間攪拌後濃硫酸70mlを含む氷水450 mlを加えトルエン層を分取した。水層をト

冷下シクロプロピルアミン5.62gを滴下した。室温で1時間攪拌後析出物をろ取りエーテル洗浄後無色針状晶の2-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリル酸エチルを16.0g得た。

融点87~88°C

元素分析値: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>


計算値: C; 53.41, H; 4.48, N; 3.89

実測値: C; 53.40, H; 4.53, N; 3.93

得られた結晶1.0 gを氷冷下60%水素化ナトリウム0.14gの無水ジオキサン6 ml懸濁液に少量ずつ加えた後、1時間還流した。冷後水20mlを加え析出物をろ取、少量のメタノール、エーテルで順次洗浄し無色針状晶の1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルを0.68g得た。

融点177~178 °C

H-NMR (δ in CDCl<sub>3</sub>)

1.07~1.26 (4 H, m, )

ルエン抽出の後有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水芒硝で乾燥して濃縮し淡黄色油状のジエチル-2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルマロネート85.87 gを得た。


得られた油状物85.87 gに水150 ml及びp-トルエンスルホン酸0.1 gを加え9時間還流した。冷却反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を7%炭酸水素ナトリウム洗浄し次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水芒硝で乾燥後濃縮し残渣を減圧蒸留して淡黄色油状の2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル酢酸エチルを34.65 g得た。

沸点110~120 °C / 6 mmHg

得られた酢酸エチル体24.0gに無水酢酸20.93 g及びオルトギ酸エチル18.22 gを加え5時間還流後、反応液を濃縮し茶っ色油状の2-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル)-3-エトキシアクリル酸エチルを得た。

得られた油状物をエタノール60mlに溶かし水

1.40 (3 H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

3.86~4.00 (1 H, m, N-)

4.08 (3 H, d, J=2.2Hz, OCH<sub>3</sub>)

4.38 (2 H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

8.02 (1 H, d, d, J=8.8Hz, J=10.1Hz, 5位H)

8.59 (1 H, s, 2位H)